

# Influencia de los factores genéticos y medioambientales en la susceptibilidad para desarrollar preeclampsia\*

Norma Cecilia Serrano Díaz, MD MSc\*\*

Luis Alfonso Díaz-Martínez, MD MSc\*\*

## Resumen

La preeclampsia se presenta en todas las poblaciones del mundo, con incidencia del 5-7%; sin embargo, en países en vía de desarrollo puede ser tres veces mayor. En Colombia es la primera causa de de morbilidad y mortalidad materna, siendo un problema de salud pública. La etiología de la PE permanece aún por esclarecer, pero se acepta que es una enfermedad compleja, en la cual la manifestación individual de la enfermedad depende de la interacción de efectos genéticos maternos y fetales y factores medioambientales. Recientemente se ha intentado calcular el peso de cada uno de estos factores sobre la predisposición a desarrollar la enfermedad. Los factores genéticos tanto maternos como fetales contribuyen en un 50% a explicar esta susceptibilidad. Los resultados generados por el estudio colombiano de genes candidatos en PE, GenPE, ratifican estos hallazgos, al encontrar que el tener el antecedente de madre o hermana con PE son factores de riesgo independientes para desarrollar esta patología con OR de 2.74 (IC 95% 1.96-3.83) y 2.37 (IC 95% 1.54-2.63), respectivamente). [Serrano NC, Díaz LA. *Influencia de los factores genéticos y medioambientales en la susceptibilidad para desarrollar preeclampsia. MedUNAB 2005; 8:159-163*].

**Palabras clave:** Preeclampsia, hipertensión gestacional, genética, heredabilidad, estudio en gemelos, riesgo de recurrencia, medioambiente.

## Summary

**How genetically or environmental factors may affect the development of preeclampsia?** Preeclampsia presents itself in all of the world's populations, with an incidence of 5 – 7%; however in developing countries it can be three times greater. In Colombia it is the primary cause of maternal morbidity and mortality, being a problem of public health. Etiology of PE is still unknown but it's accepted that it is a complex disease where individual manifestations depends on the interaction of maternal and fetal genetics and environmental factors. Recently the influence of each of these factors on predisposition to develop the disease has tried to be measured. Genetic factors, maternal and fetal, contribute 50% towards susceptibility to the condition. General results by a study on Colombian candidate genes in PE, GenPE, support these findings, having found the having a familiar history of PE (i.e. mother, sister) are independent risk factors to develop the pathology with OR of 2.74 (IC 95% 1.96-3.83) and 2.37 (IC 95% 1.54-2.63), respectively.

**Key words:** Preeclampsia, gestational hypertension, genetics, heredability, twins study, recurrence risk, environment.

## Introducción

La preeclampsia (PE) es la mayor causa de mortalidad materna en los países desarrollados (15-20% de todas las muertes), así como de morbilidad gestacional a corto y largo plazo, de muerte perinatal, parto pretérmino y retardo del crecimiento intrauterino.<sup>1</sup> La preeclampsia

afecta entre el 5-7% de todas las gestaciones; sin embargo, en países en vía de desarrollo su incidencia puede ser hasta tres veces más.<sup>1-3</sup> En Colombia, la PE es la primera causa de morbilidad y mortalidad materna (42% de los casos) y perinatal (33% de los casos de bajo peso al nacer, quin-

\* Nota del Comité Editorial: Los Drs. Serrano y Díaz son miembros del Comité Editorial de MedUNAB, razón por la cual el proceso de este artículo fue realizado por el Comité de manera independiente. El artículo fue evaluado por los miembros del Comité y los revisores sin que conocieran el nombre de los autores y se nombró un editor ad hoc, garantizando así la independencia del proceso.

\* Trabajo cofinanciado por COLCIENCIAS y la Universidad Autónoma de Bucaramanga (contrato 272-2004 y EGEN16).

\*\* Profesor Asociado, Grupo de Investigación Estudio Genético de Enfermedades Complejas, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB), Bucaramanga, Colombia.

**Correspondencia:** Dra. Serrano, Centro de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Campus el Bosque, Calle 157 N° 19-55 Cañaveral Parque, Bucaramanga, Colombia. E-mail: nserrano@unab.edu.co

Artículo recibido: 8 de Agosto de 2005; aceptado: 14 de agosto de 2005.

tuplicando el riesgo de muerte neonatal), convirtiéndose así en una entidad con gran impacto en la salud pública del país.<sup>2</sup>

La PE se caracteriza por una respuesta vascular anormal a la placentación, con incremento en la resistencia vascular sistémica, activación del sistema de la coagulación, aumento de la agregación plaquetaria y disfunción endotelial,<sup>1</sup> mecanismo común que no solo lleva al desarrollo de la PE, sino que además se sugiere sea el mecanismo por el cual mujeres que desarrollan PE tienen un riesgo mayor de padecer enfermedad cardiovascular en la vida adulta posterior.<sup>4</sup> Clínicamente, la PE se manifiesta por la presencia de hipertensión arterial (>140/90 mmHg) y proteinuria (>0.3 g/24 h) después de la semana 20 de gestación.<sup>5</sup>

La etiología de la preeclampsia permanece aún por establecer; sin embargo, se acepta que se trata de una enfermedad compleja, en la cual la manifestación individual de la enfermedad depende de la interacción entre dos o más genes maternos con el genotipo fetal y con factores medioambientales.<sup>6</sup> Aunque se ha acumulado bastante evidencia sobre el aporte genético o medioambiental en la predisposición a desarrollar PE, pocos estudios a la fecha han intentado cuantificar y discriminar el peso que cada uno de ellos tiene. En la presente revisión se muestran y analizan los estudios de genética cuantitativa que intentan aproximarse a establecer la proporción del aporte genético y medioambiental sobre la susceptibilidad para desarrollar PE; además presentamos resultados derivados del estudio colombiano GenPE con respecto al riesgo familiar que existe en nuestra población para desarrollar PE.

## Componente genético en preeclampsia

El componente genético en la PE se evidencia a partir de los estudios en gemelos de sexo femenino, en los cuales se demuestra la mayor concordancia en la aparición de PE entre gemelos monocigotos comparado con gemelos dicigóticos. Adicionalmente, en estudios familiares observacionales se ha encontrado incremento del riesgo de PE en hijas y hermanas de mujeres con PE. Aunque la influencia de los factores genéticos en la etiología y fisiopatología de la PE es ampliamente aceptada, el modelo de herencia ha estado sujeto a vigorosos debates. Algunos estudios sugieren que la susceptibilidad para PE podría ser heredada vía materna por un gen simple, con expresión autosómica recesiva o también del tipo autosómico dominante con penetrancia incompleta; sin embargo, a partir de la evidencia más reciente sobre el papel del genotipo fetal en la génesis de la PE, se entiende a la PE cómo una enfermedad compleja de herencia no convencional, entendida ésta, como aquella que no sigue las leyes de la herencia mendeliana.<sup>6,7</sup>

**Concordancia entre gemelos.** El impacto de la predisposición genética en las enfermedades complejas, como la

PE, puede identificarse a partir de estudios en gemelos. Los gemelos monocigotos (MC) comparten el 100% de su material genético, mientras que los dicigotos (DC) en promedio, comparten el 50% de sus genes. Si al estudiar una serie de gemelos se encuentra que los MC son concordantes para una patología con mayor frecuencia que los DC, puede concluirse que los factores genéticos están, por lo menos, parcialmente involucrados en la enfermedad.<sup>8</sup> Las diferencias entre gemelos MC en gran parte se deben a factores ambientales o a errores de clasificación, mientras que en los DC, las diferencias pueden ser causadas por efecto de genes diferentes o por factores ambientales específicos de los individuos estudiados, que no siempre son similares en las parejas de gemelos.

En PE, los estudios en gemelos MC de sexo femenino han mostrado resultados contradictorios. Un informe británico con una gran serie de casos mostró una falta completa de concordancia entre gemelas MC,<sup>9</sup> mientras que otros estudios realizados en diferentes poblaciones europeas,<sup>10,11</sup> han mostrado una alta concordancia entre gemelas MC con preeclampsia comparado con los DC. Es posible que en los estudios en los cuales se informa la falta de concordancia, los resultados se deban a errores en la asignación de zigocidad en los gemelas, clasificándolos como MC más que como DC, dado que la clasificación se realizó con base en semejanzas o diferencias del fenotipo; este método no es totalmente seguro, y lo ideal es recurrir a la clasificación de gemelos por medio de marcadores genéticos que permitan confirmar la zigocidad, tal como fue realizado en el estudio de población inglesa.<sup>11</sup> Si bien estos estudios encuentran una mayor proporción de concordancia entre gemelas MC que entre gemelas DC para PE, no se estiman el grado de heredabilidad, ni el peso del componente medioambiental sobre la susceptibilidad para desarrollar la enfermedad, sesgo claro cuando se está trabajando con enfermedades complejas.

En teoría genética cuantitativa se asume que el fenotipo es la suma de efectos del genotipo y del medio ambiente.<sup>12</sup> La PE, como fenotipo, es una variable categórica dicotómica (enfermedad/no enfermedad), en donde la probabilidad de desarrollar PE está determinada por un riesgo latente ( $R$ ), de forma tal que la probabilidad de enfermar corresponde al segmento del área bajo la curva de probabilidad de  $R$ , existiendo un umbral crítico que es sobrepasado por aquellas personas que desarrollan la enfermedad; un valor pequeño de  $R$  corresponde a una probabilidad pequeña y viceversa. Dado que  $R$  puede variar libremente, éste puede ser expresado como una escala, el cual se asume como la suma de varios efectos: maternos, fetales, ambientales comunes a las personas y no comunes (figura 1). En estudios de gemelos se puede estimar teóricamente la proporción del efecto genético o medio ambiental necesario para sobrepasar el umbral y, por ende, de desarrollar la enfermedad. Por medio de la comparación de la covarianza en la aparición de PE entre gemelas de diferentes zigocidad (MC y DC), es posible estimar la proporción de la varianza dada por los efectos genéticos (heredabilidad =  $h^2$ ), medioambientales compartidos o comunes a la pareja

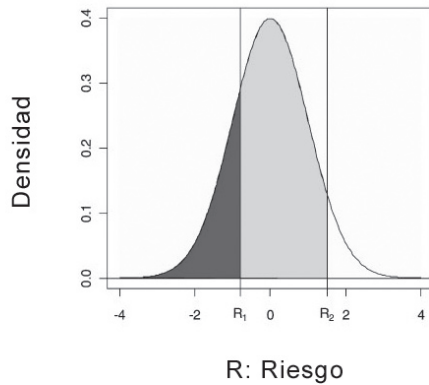


Figura 1. Riesgo basal para preeclampsia. La probabilidad de PE, como una función de un riesgo latente  $R$ , está representada como el área bajo la curva. Un embarazo con un riesgo  $R_1$  tiene una probabilidad de 0,21 (gris oscuro) para presentar PE, pero un embarazo con riesgo  $R_2$  (gris claro) tienen una probabilidad de 0.93 de desarrollar PE.<sup>18</sup>

de gemelas ( $c^2$ ) y por los medioambientales no compartidos ( $e^2$ ). La varianza estimada se obtiene a partir de una tabla de contingencia de 2 por 2 entre el estado de enfermedad (preeclampsia/no preeclampsia), en los pares de gemelas, estratificados por zigocidad.<sup>12</sup>

Este modelo matemático fue aplicado en un gran estudio en población sueca, el cual tuvo la oportunidad de reclutar 917 parejas gemelas MC y 1.199 DC, clasificadas por medio de 13 marcadores polimórficos de DNA.<sup>13</sup> Se encontró una concordancia mayor entre gemelas MC (0.57) que entre DC (0.18), lo cual ratifica que existen factores genéticos involucrados en el desarrollo de PE. De entre las parejas de gemelas MC en las que solo una de ellas desarrolló PE, la concordancia con respecto al caso índice fue de 0.25, mientras que entre las gemelas DC donde solo una del par presentó PE, la concordancia con el caso índice fue de 0.06. De estos resultados se puede deducir que el 6% de las mujeres con una hermana que ha presentado PE tienen riesgo de desarrollar la enfermedad, mientras que entre hermanas monocigotas, este se eleva a un 25%.<sup>13</sup>

Un aspecto importante que aborda este estudio, es que estima el peso de los componentes genético y medioambiental en la susceptibilidad para desarrollar PE, encontrando que la heredabilidad para la población estudiada fue del 54%, en un modelo que tiene la particularidad de ser el que mejor ajusta de entre tres maneras de clasificar los trastornos hipertensivos del embarazo (tabla 1).<sup>13</sup> Estos resultados apoyan aún más la relevancia del componente genético en PE; por lo tanto, indagar en las gestantes sobre antecedentes de PE en la familia es una herramienta valiosa para detectar embarazos de alto riesgo. Esto es particularmente cierto cuando observamos que los intervalos de confianza de los estimados de la heredabilidad y el medio ambiente común incluyen el valor nulo, lo cual implica que en ciertos casos la génesis de la PE está determinado con mucho por lo hereditario ( $h^2$ ), mientras

que en otros casos no, pero siempre ante la presencia de cierta cantidad adicional de factores, incluyendo esos aún no conocidos, que están en el componente medioambiental no común ( $e^2$ ).

**Agregación familiar.** Los estudios de agregación o recurrencia de la enfermedad dentro de una familia aportan al conocimiento de qué tan fuerte es el componente genético de una enfermedad. En epidemiología genética es factible identificar la presencia de agregación familiar a través de métodos estadísticos, donde el grado de agregación de una enfermedad se expresa como  $\lambda_r$ , definido como el cociente entre el riesgo de padecer la enfermedad entre los parientes de los casos y la prevalencia de dicha enfermedad en la población general. Esta técnica requiere el cálculo de  $\lambda$  para cada uno de los grados de parentesco. Cuando  $\lambda$  es cercano o igual a 1, indica que la enfermedad se presenta con igual frecuencia en la población general que entre los familiares de un afectado, lo que significa que no existe un componente genético involucrado con la enfermedad. Valores altos de  $\lambda$  indican que existe un gran componente genético involucrado en el origen y desarrollo de la enfermedad, pero no logra medir la magnitud del efecto ni discriminar entre el aporte genético y el medioambiental.<sup>8</sup>

Por medio de análisis de genética cuantitativa se puede diferenciar y cuantificar, en los estudios de agregación familiar, el efecto genético y el medioambiental para la susceptibilidad de desarrollar una enfermedad compleja.<sup>14</sup> El análisis se basa en las siguientes presunciones: 1) La correlación entre hermanas y madre e hija depende de genes comunes (en promedio el 50%) y un medioambiente familiar común; 2) La correlación entre medias hermanas de igual madre depende de genes comunes (en promedio 25%) y un medioambiente familiar común; y, 3) La correlación entre medias hermanas de igual padre depende solo de genes comunes (en promedio 25%), con medioambiente diferente, dado que generalmente las hijas continúan viviendo al lado de la madre. Para examinar la naturaleza de la agregación familiar, se usa la ecuación  $P = A + C + E$ , donde  $P$  es la susceptibilidad para la enfermedad,  $A$  es el componente genético (heredabilidad),  $C$  es el componente medioambiental común y  $E$  es el componente medioambiental no medido, que no necesariamente es el mismo para todos los miembros de la familia.<sup>14</sup>

Utilizando el análisis genético anteriormente descrito, un estudio reciente conducido en población sueca, el cual analiza 1,188,207 nacimientos vivos, encuentra que 32,824 gestaciones padecieron PE (2,8%). Al analizar la agregación familiar de las pacientes con diagnóstico de PE, se encontró que las hijas de madres con PE tenían un riesgo significativamente mayor para padecer la enfermedad (OR 2.6, IC 95% 1.6-4.3); de igual forma, las hermanas de las mujeres que desarrollaron PE tuvieron un mayor riesgo para desarrollar la enfermedad (OR 3.3, IC 95% 3.0-3.6). En medias hermanas por vía materna o por vía paterna, donde una de ellas presentó PE, el riesgo de desarrollar PE en las hermanas no alcanzó el nivel

**Tabla 1.** Cálculo del efecto genético y medioambiental en preeclampsia<sup>13</sup>

Condición	Parámetro calculado (intervalo de confianza 95%) <sup>a</sup>			Bondad de ajuste del modelo <sup>b</sup>		
	h <sup>2</sup>	c <sup>2</sup>	e <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>	gl	p
Preeclampsia	0.54 (0-0.71)	0 (0-0.47)	0.46 (0.29-0.67)	2.42	3	0.49
Hipertensión gestacional	0.24 (0-0.53)	0 (0-0.33)	0.76 (0.47-1.00)	6.81	3	0.08
Hipertensión inducida por el embarazo	0.47 (0.13-0.61)	0 (0-0.26)	0.53 (0.39-0.69)	28.5	25	0.25

<sup>a</sup>: h<sup>2</sup>: heredabilidad, c<sup>2</sup>: medioambiente común, e<sup>2</sup>: medioambiente no medido

<sup>b</sup>: X<sup>2</sup>: chi-cuadrado gl: grados de libertad, p: nivel de significancia

de significancia estadística. Cuando se analizó el riesgo relativo entre gemelas MC, se encontró que cuando una gemela del par había desarrollado PE, la hermana tenía altísimo riesgo de presentar la enfermedad (OR 33.6, IC 95% 7.8-145.0).<sup>15</sup>

Así, al utilizar técnicas de genética cuantitativa este estudio logró medir el aporte genético y medioambiental en la susceptibilidad para desarrollar PE en dicha población; encontraron que efecto genético era responsable del 31% (IC 95% 9-45) de la carga de la enfermedad, mientras que el efecto medioambiental no compartido lo era para un 63% (IC 95% 55-74), donde el efecto medioambiental común fue muy bajo y no significativo.<sup>15</sup> Estos resultados reafirman que la susceptibilidad para desarrollar preeclampsia está mediada en gran parte por un componente genético heredable. Sin embargo, este estudio solo se aproxima a cuantificar el efecto genético aportado por genes maternos, sin que sea posible conocer la contribución de genes paternos, ya que este efecto está implícito en el genérico componente medioambiental que no comparten todos los miembros de la familia, como lo son los genes fetales.

**Contribución de genotipo fetal.** El efecto genético sobre la susceptibilidad a desarrollar PE puede estar dado en gran medida por genes de origen materno, tal como hemos descrito anteriormente, pero también los genes paternos por medio del genotipo fetal pueden contribuir a esta predisposición. La influencia de los genes paternos como factor de riesgo se evidencia al encontrar que una mujer que tiene 80% más riesgo (IC 95% 20-160) para desarrollar PE, si su compañero ha tenido como antecedente ser el padre de una gestación previa en otra unión complicada por esta enfermedad.<sup>16</sup> A su vez, los hombres cuyas madres desarrollaron PE durante la gestación que los procreó tienen un 110% más riesgo (IC 95% 0-330) para que una mujer por él embarazada desarrolle la enfermedad;<sup>17</sup> sin embargo, estos estudios no establecen el peso de los componentes genético fetal o materno, ni del medioambiental sobre la susceptibilidad a desarrollar PE.

Un estudio reciente conducido en población sueca, en el cual comparan el riesgo para PE en una segunda gestación para mujeres con o sin historia previa de la enfermedad, estratificado por cambio de pareja o si el compañero te-

nía historia previa de PE en otra unión, establecen en peso porcentual del componente genético fetal, materno y medioambiental sobre la susceptibilidad a desarrollar PE. El estudio recolectó 278.766 mujeres, en quienes se podía analizar dos gestaciones; la incidencia de PE para esta población fue de 3,7% para el primer embarazo y 1,5% para el segundo.<sup>18</sup>

Se encontró que aquellas mujeres sin historia previa de PE y que cambian de compañero para la segunda gestación tienen un pequeño incremento en el riesgo para desarrollar PE, el cual desaparece al ajustar por posibles variantes de confusión, siendo factible explicar este incremento por periodos intergenésicos grandes más que por el cambio de compañero; sin embargo cuando ni la mujer ni el hombre tenían historia previa de PE y había cambio de compañero para la segunda gestación, este cambio se asoció con una disminución significativa en el riesgo de desarrollar PE comparado con aquellas parejas que no cambian de compañero (OR 0.6, IC 95% 0.4-0.9).<sup>18</sup>

Al estimar la contribución de los diferentes factores en la susceptibilidad para desarrollar PE, se encontró que el efecto genético materno contribuye en un 35%, el genético fetal en un 20%, el de pareja en 13%, el medioambiental común en 1% y el medioambiental no medido en un 32% (tabla 2).<sup>18</sup> Con estos resultados se puede deducir que más

**Tabla 2.** Contribución estimada de la varianza en la susceptibilidad para preeclampsia<sup>18</sup>

Efectos	Modelos	
	Todas las gestaciones <sup>a</sup>	Gestaciones con igual perfil de riesgo <sup>b</sup>
	Varianza (IC 95%)	Varianza (IC 95%)
Genética materna	0.35 (0.33-0.36)	0.30 (0.27-0.33)
Genética fetal	0.20 (0.11-0.24)	0.24 (0.07-0.37)
Efectos de la pareja	0.13 (0.11-0.16)	0.15 (0.11-0.19)
Medioambiente común	0.01 (0.00-0.01)	0.01 (0.00-0.06)
Medioambiente no común	0.32 (0.27-0.39)	0.30 (0.21-0.51)
Total	1.00	1.00

<sup>a</sup> 701,488 gestaciones

<sup>b</sup> 367,958 gestaciones de mujeres no fumadoras menores de 35 años, no diabéticas y con periodo intergenésico entre 1 a 4 años.



del 50% de la susceptibilidad para desarrollar preeclampsia es debido a factores genéticos y que la combinación de los factores fetales con el efecto causado por la pareja es tan importante como los efectos genético maternos.

## Resultados de GenPE

GenPE es un estudio multicéntrico adelantado por nuestro grupo de investigación sobre genes candidatos en la predisposición para desarrollar PE en población colombiana. El estudio analiza el aporte genético de varios polimorfismos de genes candidatos en la fisiopatología de la PE, tales como óxido nítrico sintasa endotelial (NOSe), enzima convertidora de la angiotensina (ECA), proteína C reactiva (CRP), interleucina 6 (IL-6) o receptor endotelial de proteína C reactiva (EPCR).<sup>19, 20</sup>

Confirmando los resultados presentados previamente por otros investigadores y realizados en diferentes poblaciones, en la muestra captada por nosotros hasta el momento (638 casos y 1,049 controles), el antecedente de familiar de madre o hermana con preeclampsia son factores de riesgo independientes para el desarrollo de la patología con OR de 2.74 (IC 95% 1.96-3.83) y 2.37 (IC 95% 1.54-3.63), respectivamente, medidas de asociación ajustadas por los factores medioambientales tabaquismo, infección genitourinaria durante el embarazo y sitio de reclutamiento de las pacientes. Esto significa que las mujeres de hasta 25 años y que presentan PE durante la primera gestación tienen 2.21 veces más probabilidad de ser hijas de mujeres que también sufrieron de PE, comparadas con aquellas que no experimentan la enfermedad; de la misma manera se puede interpretar la relación con entre PE y el antecedente de tener una hermana con historia de PE.

Sí bien nuestros resultados aportan a ratificar el fuerte componente genético involucrado en la predisposición para desarrollar PE, no nos permiten establecer la magnitud de este efecto ni proporción frente a los factores medioambientales. No tenemos conocimiento hasta el momento de ningún estudio en población colombiana que informe para la predisposición a desarrollar PE, cuanto es el aporte genético y cuanto corresponde a efecto medioambiental.

## Conclusión

La PE es una enfermedad que afecta todas las poblaciones, con incidencia variable, fenómeno que puede estar condicionado tanto a factores genéticos como medioambientales. La susceptibilidad individual de cualquier gestante para desarrollar PE está determinada por factores genéticos, medioambientales conocidos y no conocidos. Los factores genéticos, maternos y fetales, tiene un gran efecto y contribuyen en por lo menos un 50% en la susceptibilidad para desarrollar la enfermedad. Otro porcentaje alto (32%) está dado por aquellos factores medioambientales no comunes,

propios de cada gestante, que no comparte con su pareja, de los cuales al momento no tenemos mayor conocimiento. Por tanto, las investigaciones de PE deben ir encaminadas a estudiar de manera integral el efecto genético poligénico y medioambiental sobre la enfermedad, lo cual requiere de grandes estudios poblacionales, con criterios de selección estrictos, con controles adecuados y con análisis estadístico que permitan establecer de manera no sesgada las diferencias buscadas.

## Referencias

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365:785-89.
2. Encuesta demográfica y de salud familiar (ENDES 2000). Disponible en: URL:<http://www.minsa.gov.pe/enfermedad/salud-materna.htm>.
3. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158:80-3.
4. Smith GCS, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischemic heart disease: a retrospective cohort study of 129290 births. *Lancet* 2001;357:13.
5. Gifford RW, August PA, Cunningham FG at el. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-S22.
6. Serrano N, Páez C, Martínez MP, Casas JP, Gil L, Navarro AA. Bases genéticas y moleculares de la preeclampsia. *MedUNAB* 2002; 5:185-94.
7. Lachmeijer A, Dekker G, Pals G, Aarnoudse JE, ten Kate LP, Arngimsson R. Searching for preeclampsia genes: the current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105:94-113.
8. Serrano NC, Correa PA, Anaya JM. Introducción al estudio genético de las enfermedades autoinmunes. En: Anaya JM, Schoenfeld Y, Correa PA, García-Carrasco M, Cervera R (eds). *Autoinmunidad y enfermedad autoinmune*. Medellín, CIB, 2005: 191-202.
9. Thornton JG, Onwude JL. Preeclampsia: discordance among identical twins. *Br Med J* 1991; 303:1241-2.
10. Lachmeijer AM, Aarnoudse JG, ten Kate LP, Pals G, Dekker GA. Concordance for preeclampsia in monozygous twins. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1315-7.
11. O'Shaughnessy KM, Ferraro F, Fu B, Downing S, Morris NH. Identification of monozygotic twins that are concordant for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1156-7.
12. Neale MC, Cardon LR. *Methodology for genetic studies of twins and families*. Dordrecht, Netherlands: Kluwer, 1992.
13. Salonen Ros H, Lichtenstein P, Lipworth L, Cnattingius S. Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension. *Am J Hum Genet* 2000; 91:256-60.
14. Neale MC, Boker SM, Xie G, Maes HH. *Mx: Statistical Modeling*, 5<sup>th</sup> edition. Richmond, Virginia: Virginia Commonwealth University, 1999.
15. Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *Br J Obstet Gynecol* 2004; 111:200-6.
16. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: population based study. *Br Med J* 1998; 316:1343-7.
17. Esplin MS, Fausett B, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, Varner MW. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl Med* 2001; 344:867-72.

18. Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, Lichtenstein P. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation on preeclampsia. *Am J Med Genet* 2004;130A:365-71.
19. Serrano N, Casas JP, Díaz LA, Páez MC, Mesa CM, Cifuentes R, et al. Endothelial nitric oxide synthase genotype and risk of preeclampsia: a multi-centre case-control study. *Hypertension* 2004; 44:702-7.
20. Serrano NC, Casas JP, Díaz LA, Páez MC, Millán PA, Monterrosa A, et al. Evidencia a gran escala de la no asociación entre el polimorfismo inserción/delección (I/D) del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y preeclampsia. XVIII Congreso Latino-Americano de Ginecología y Obstetricia. República Dominicana, Mayo 15-21, 2005.

## Fé de erratas

El resumen del artículo “Efectividad del uso de un probiótico multiespecie en la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino” publicado en el anterior número de MedUNAB es el siguiente:

**Objetivos:** Evaluar la eficacia de un probiótico en reducir la incidencia y severidad de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros. **Metodología.** Ensayo clínico controlado en prematuros < 1500 gr alimentados con leche artificial desde el primer día de vida. Se administró una dosis diaria de 1 gr de probiótico multiespecie, previo al inicio de alimentación en forma convencional con leche artificial hasta el egreso de la unidad de cuidado intensivo; el grupo control recibió con la misma frecuencia una dosis de placebo con los diluyentes del preparado estudiado. Los evaluadores no conocían si el prematuro recibió el preparado o placebo. La variable de salida fue la presencia de enterocolitis necrotizante (estadio II o mayor). **Resultados:** En 15 meses se atendieron 378 recién nacidos, 79 < 1500 gramos; en 39 no se pudo administrar leche materna, los cuales se asignaron al azar a uno u otro grupo. Las variables clínicas y demográficas de ambos grupos fueron similares. La incidencia de enterocolitis necrotizante fue menor en el grupo del probiótico que en el control (1 de 19 vs 7 de 20). En los hemocultivos positivos realizados a los niños no se encontró crecimiento de gérmenes constituyentes del probiótico. **Conclusión:** El probiótico multiespecie administrado en forma enteral desde el primer día de vida a prematuros de menos de 1500 gramos y que no pueden recibir leche materna, reduce la incidencia de enterocolitis necrotizante. [Forero J, Cala LM. *Efectividad del uso de un probiótico multiespecie en la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino. MedUNAB 2005; 8(1):5-10*].